

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 197 21 099 A 1

⑯ Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/225
A 61 K 31/19
C 07 C 69/60

⑯ Anmelder:
Fumapharm AG, Muri, CH

⑯ Vertreter:
Schwabe, Sandmair, Marx, 81677 München

⑯ Erfinder:
Joshi, Rajendra K., Dr., Zürich, CH; Streb, Hans-Peter, Dr., Muri, CH

⑯ Entgegenhaltungen:

| | |
|----|--------------|
| DE | 35 31 597 A1 |
| DE | 26 21 214 A1 |
| US | 43 46 118 A |
| EP | 03 12 697 B1 |
| EP | 01 88 749 A2 |

W.Bayard u.a. Hautarzt 38 (1987) S.279-285;

DE 197 21 099 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt
- ⑯ Verwendung von Fumarsäurederivaten
- ⑯ Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsäuremonoalkylester als Salze oder freie Säure allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung der Polyarthritis oder Multiplen Sklerose sowie von Graft-versus-Host-Reaktionen.

DE 197 21 099 A 1

DE 197 21 099 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsäuremonoalkylester als Salze allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung der Polyarthritis oder 5 Multiplen Sklerose sowie von Graft-versus-Host-Reaktionen. Die Erfindung betrifft ferner Arzneimittel zur Behandlung der Polyarthritis, Multiplen Sklerose, Graft-versus-Host-Reaktionen und anderen Autoimmunkrankheiten, die einen oder mehrere Fumarsäuremonoalkylester in Form von freien Säuren gegebenenfalls zusammen mit Dialkylfumarat als Wirkstoff enthält. Diese Zubereitungen enthalten keine Fumarsäure per se. Die erfindungsgemäße Verwendung erstreckt sich auch auf die Behandlung von juvenilem Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves Krankheit oder Basedow Krankheit), des systemischen Lupus erythematoses (SLE), des Sjögren Syndroms (Sjogren's Syndrome), der pemiziösen Anämie und der chronischen aktiven (=lupoiden) Hepatitis. Die erfindungsgemäßen Gegenstände sind in den Ansprüchen im einzelnen gekennzeichnet.

Pharmazeutische Zubereitungen, die nach Verabreichung bei ihrem biologischen Abbau in den Zitronensäurezyklus einmünden oder diesem angehören, gewinnen, zumeist in hoher Dosierung, immer mehr an therapeutischem Wert, da 15 man mit ihrer Hilfe kryptogenetisch bedingte Krankheiten zu lindern oder zu heilen vermag.

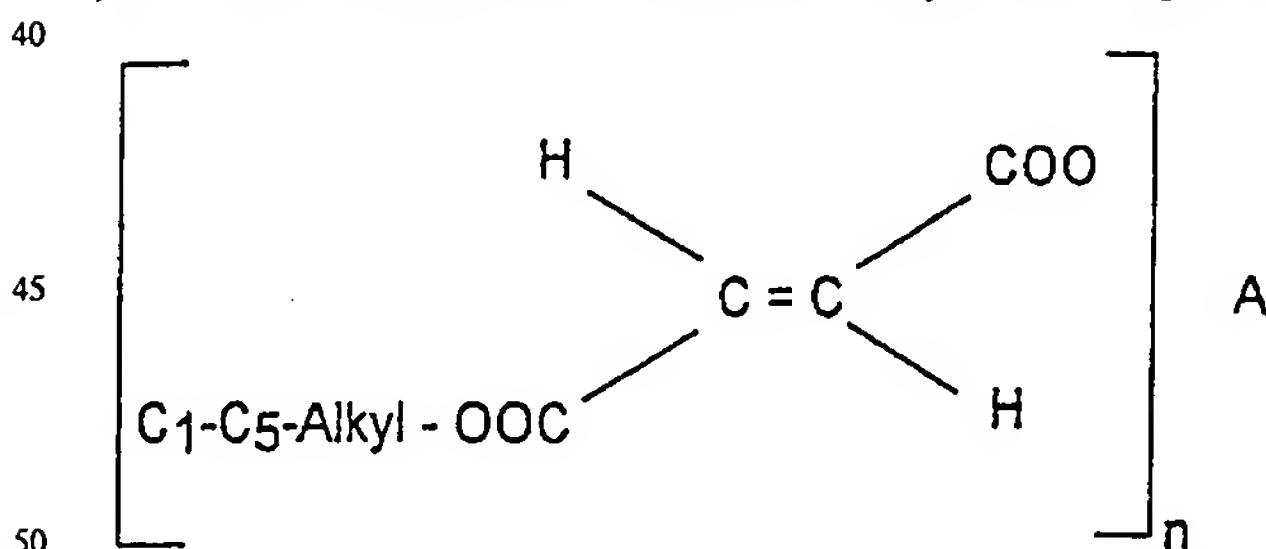
So hemmt Fumarsäure das Wachstum des Ehrlich-Ascites-Tumors bei Mäusen, vermindert die toxischen Effekte von Mitomycin C und Aflatoxin (K. Kuroda, M. Akao, Biochem. Pharmacol 29 2839-2844 (1980)/Gann. 72, 777-782 (1981)/ Cancer Res. 36, 1900-1903 (1976)) und besitzt eine antipsoriatische sowie antimikrobielle Wirkung [C. N. Huhtinen, J. Food Sci 48 1574 (1983)/ M. N. Islam, U.S.-Patent 4 346 118 vom 24. August 1982/C.A. 97 161317b 20 (1982)].

Hohe Verabreichungsdosen von Fumarsäure oder ihren bisher bekannten Derivaten wie Dihydroxyfumarsäure, Fumaramid und Fumaronitril besitzen bei parenteraler, dermaler, insbesondere aber peroraler Verabreichung eine derart unzumutbare Nebenwirkungsrate und hohe Toxizität (P. Holland, R.G. White, Brit. Dermatol. 85 259-263 (1971)/ M. Hagedorn, K.W. Kalkoff, G. Kiefer, D. Baron, J. Hug, J. Petres, Arch. Derm. Res 254 67-73 (1975)), daß bisher meist von einer solchen Therapie abgesehen werden mußte.

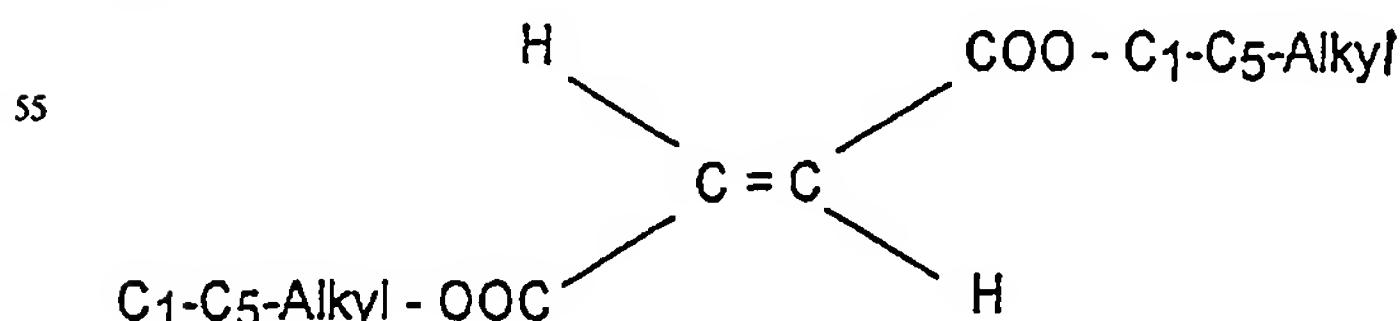
In der europäischen Patentanmeldung 18 87 49 sind bereits Fumarsäurederivate und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis beschrieben. Aus der DE-A-25 30 372 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäure und weiteren Fumarsäurederivaten enthalten. Der Anteil an freier Fumarsäure ist bei diesen Arzneimitteln obligatorisch.

Die DE-A-26 21 214 beschreibt Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis, die den Fumarsäurermonoethylester und dessen Mineralsalze als Wirkstoff enthalten. Aus der Publikation "Hautarzt (1987) 279-285" ist die Verwendung von Fumarsäuremonoethylesteralzen (Ca, Zn, Mg) und des Fumarsäuredimethylesters für die Psoriasisbehandlung bekannt. Aus dem Patent EP 03 12 697 B1 sind pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung der Psoriasis, psoriatischen Arthritis, Neurodermitis und Enteritis regionalis Crohn bekannt, die eine Mischung aus Fumarsäuremonoalkylesteralzen 35 und einem Fumarsäurediester enthalten.

Es wurde nunmehr überraschend bei in-vitro-Untersuchungen sowie im Tierversuch herausgefunden, daß eine Behandlung der Polyarthritis, Multiplen Sklerose, sowie von Graft-versus-Host-Reaktionen durch pharmazeutische Zubereitungen möglich ist, die die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe der Calcium-, Magnesium-, Zink- und Eisensalze von Fumarsäuremonoalkylester der allgemeinen Formel



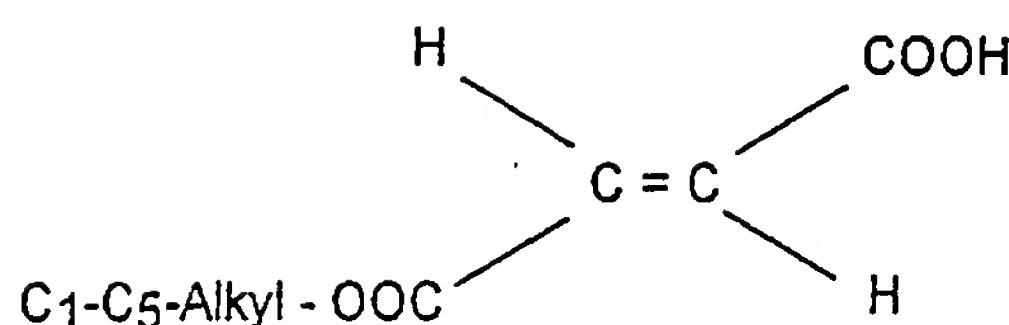
gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



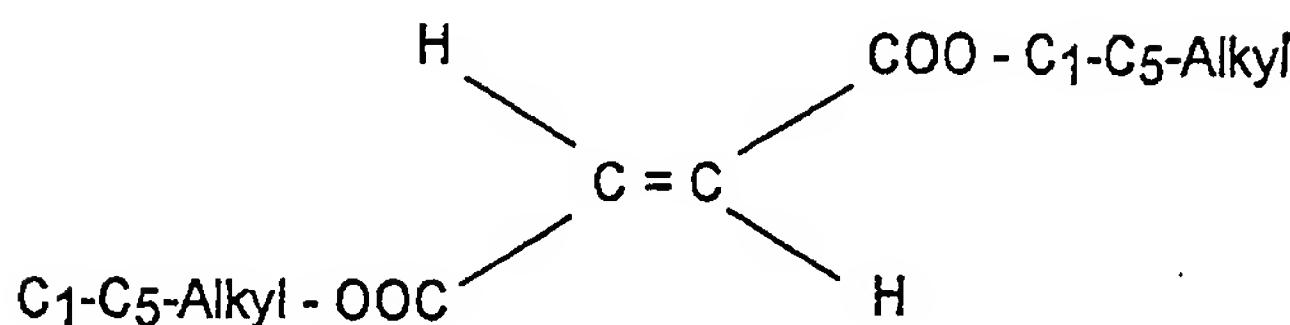
ggf. neben üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen vorsehen, wobei A ein zweiwertiges Kation der Reihe Ca, Mg, Zn oder Fe bzw. ein einwertiges Kation aus der Reihe Kalium oder Natrium und n 1 oder 2 je nach Art des Kations bedeuten.

Es wurde ebenfalls eine Wirkung bei der Behandlung der Polyarthritis, Multiplen Sklerose oder von Graft-versus-65 Host-Reaktionen durch pharmazeutische Zubereitungen gefunden, die die Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus Alkylhydrogenfumarsäure der allgemeinen Formel

DE 197 21 099 A 1



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



neben ggf. üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen vorsehen.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten das Calciumsalz des Fumarsäure-Monomethylesters, das Calciumsalz des Fumarsäure-Monomethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat bzw. den jeweiligen Salzen des Fumarsäuremonoethylesters.

Zur Verabreichung sind besonders Zubereitungen geeignet, die das Calciumsalz des Fumarsäure-Monoalkylesters bzw. den Fumarsäurealkylester in Form der freien Säure in einer Menge von 10 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt.

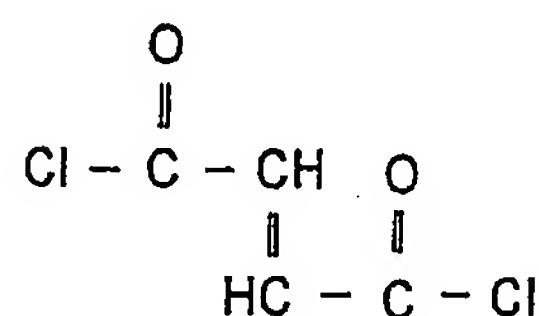
Weitere bevorzugte orale Verabreichungsformen enthalten 10 bis 290 Gew.-Teile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters und 290 bis 10 Gew.-Teile Dimethylfumarat sowie 1 bis 50 Gew.-Teile des Zinksalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters oder 1 bis 250 Gew.-Teile des Calciumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters, 250 bis 10 Gew.-Teile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gew.-Teile des Magnesiumsalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters und 1 bis 50 Gew.-Teile des Zinksalzes des Fumarsäure-Monoalkylesters bzw. des Monomethylesters, wobei jeweils das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt.

Bevorzugte Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten auch das Methylhydrogenfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg.

Für den systemischen Einstieg in die Behandlung wie auch umgekehrt für den Ausstieg (ausschleichende Dosierungen) ist eine niedrige Dosierung vorteilhaft, die beispielsweise aus 30.0 mg Dimethylfumarat, 20.0 mg des Calciumsalzes von Monoethylfumarat und 3.0 mg des Zinksalzes von Monoethylfumarat bzw. Monomethylfumarat enthält.

Für die therapeutische Dosierung nach einer Einstiegsphase kann beispielsweise eine Dosierung von 120.0 mg Dimethylfumarat, 87.0 mg des Calciumsalzes des Monoethylfumarats und 3.0 mg des Zinksalzes des Monoethylfumarats bzw. des Monomethylfumarats zur Anwendung kommen.

Die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltenen Fumarsäurederivate werden beispielsweise dadurch erhalten, daß man eine Verbindung der folgenden Formel



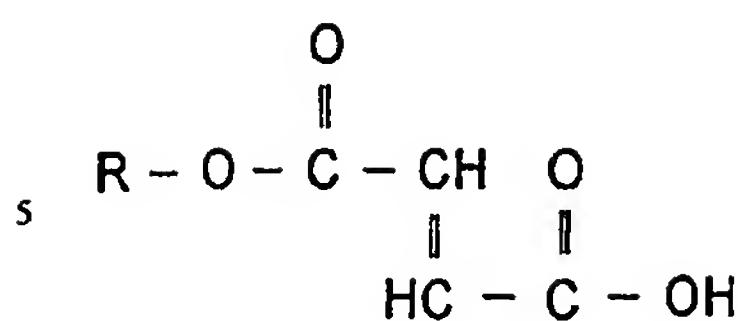
a) mit 2 Mol Alkylalkohol (ROH) in bekannter Weise zum Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolysiert, oder

b) mit 1 Mol eines entsprechenden Alkylalkohols (ROH) in üblicher Weise kondensiert und das erhaltene Monosäurechlorid zur Säure hydrolysiert, oder

c) die Fumarsäure direkt mit 2 Mol Alkylalkohol (ROH) in bekannter Weise zu dem jeweiligen Diester kondensiert und anschließend kontrolliert zum Monoester hydrolysiert, oder

d) Maleinsäure oder Maleinsäureanhydrid direkt mit 1–2 Mol des entsprechenden Alkylalkohols (ROH) in bekannter Weise zu einem Mono- oder Diester kondensiert und anschließend katalytisch zum entsprechenden Fumarsäurederivat isomerisiert.

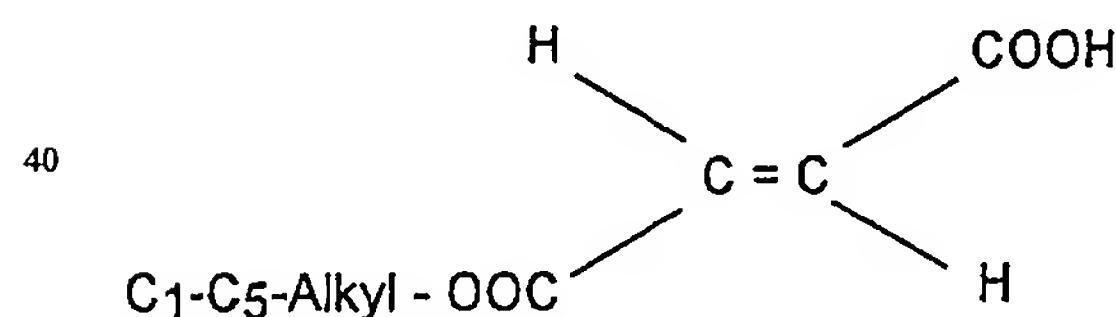
Die Salze der Fumarsäuremonoalkylester können dadurch erhalten werden, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



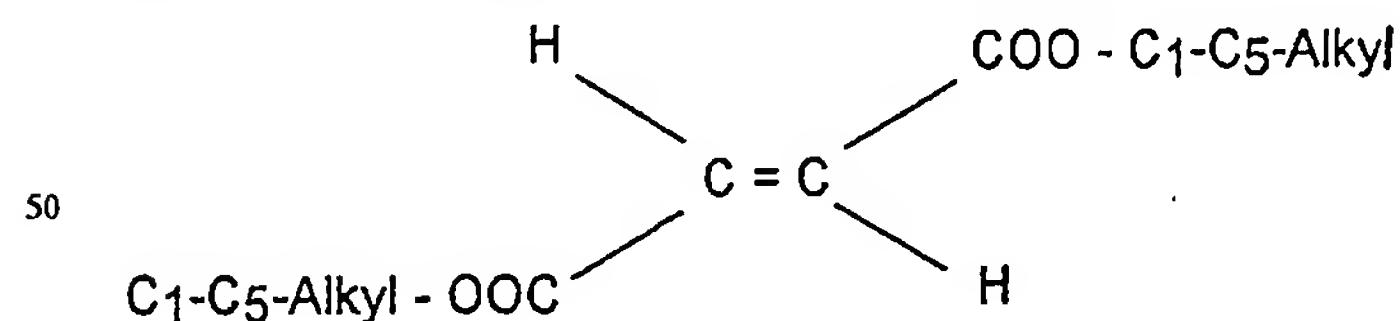
in der R eine C₁-C₅-Alkylgruppe bedeutet, mit äquivalenten Molmengen Na-, K-, Fe-, Ca-, Mg- oder Zn-Hydroxid oder -Oxid in Toluol zur Umsetzung bringt und das während der Reaktion gebildete Wasser entfernt.

Bei besonders bevorzugten Verwendungen werden insbesondere Arzneimittel mit den folgenden Wirkstoffen in den bezeichneten Dosierungen und Mengenverhältnissen eingesetzt:

als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln nach Anspruch 1, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie das Calciumsalz des Fumarsäuremonomethylesters in einer Menge von 10 bis 300 mg enthält, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt oder als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie 10 bis 290 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt, ferner als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie jeweils 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters, 1 bis 50 Gewichtsteile Dimethylfumarat und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonomethylesters enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt oder als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln., die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters, 250 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gewichtsteile des Magnesiumsalzes des Fumarsäuremonomethylesters und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonomethylesters enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt, oder auch als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung, die mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sein kann, als pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der Polyarthritis, Multiplen Sklerose oder von Graft-versus-Host-Reaktionen für die perorale Verabreichung in Form von Pellets, Mikrotabletten, Kapseln, Granulaten und Tablettens, für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern oder Lotionen, für die parenterale Verabreichung in Form wäßriger Mikro-Dispersionen, Ö/W-Emulsionen oder öligen Lösungen, für die rektale Verabreichung von Suppositorien oder Mikroklistieren sowie als pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der Polyarthritis, Multiplen Sklerose, oder von Graft-versus-Host-Reaktionen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie eine oder mehrere Verbindungen aus der Gruppe der freien Säuren von Fumarsäuremonoalkylester der allgemeinen Formel



45 gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und Trägerstoffe enthält, wobei diese Zubereitungen Fumarsäure in freier Form nicht enthalten oder als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Mikrotabletten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie Alkylhydrogenfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt oder als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Mikrotabletten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie 10 bis 290 Gewichtsteile Alkylhydrogenfumarat und 290 bis 10 Gewichtsteile Dialkylfumarat enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt oder als pharmazeutische Zubereitungen, die die freie Säure des Fumarsäuremonomethylesters (Methylhydrogenfumarat) enthalten oder als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Mikrotabletten, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie jeweils das Methylhydrogenfumarat in einer Menge von 10 bis 300 mg enthalten, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt oder als pharmazeutische Zubereitungsform zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln oder Mikrotabletten, die 10 bis 290 Gewichtsteile Methylhydrogenfumarat und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat enthalten wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt oder schließlich als pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung der Polyarthritis, Multiplen Sklerose oder von Graft-versus-Host-Reak-

DE 197 21 099 A 1

tionen für die perorale Verabreichung in Form von Mikropellets, Mikrotabletten, Kapseln, Granulaten und Tabletten zur kutanen und transdermalen Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln sowie für die parenterale Verabreichung in Form wässriger Mikro-Dispersionen, Ö/W-Emulsionen oder öligen Lösungen zur rektalen Verabreichung von Suppositorien oder Mikroklistieren.

Nach einer vorzugsweisen Ausgestaltung liegt die Größe bzw. der mittlere Durchmesser der Pellets oder Mikrotabletten im Bereich von 300 bis 2000 µm, insbesondere im Bereich von 500 µm bis 1500 µm oder 1000 µm.

Eine weitere besondere Ausgestaltung der erfundungsgemäßen Verwendung besteht darin, die Arzneitherapie mit Cyclosporin sequenziell mit einer Applikation der oben bezeichneten Fumarsäurederivate zu alternieren. Das heißt, daß nach ein- bis mehrwöchiger Cyclosporin-Therapie eine ein- bis mehrwöchige Applikation von Fumarsäurederivaten gemäß vorstehender Bedeutung erfolgen kann. Dadurch lassen sich die bekanntlich starken Nebenwirkungen der Langzeitverabreichung von Cyclosporin in unerwarteter Weise drastisch verringern.

Im folgenden werden zur Erläuterung der erfundungsgemäßen Verwendung verschiedene Beispiele für die Herstellung bevorzugter Arzneimittel gegeben:

Herstellungsbeispiele

5

Beispiel 1

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 100,0 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 71 mg Fumarsäure

20

10,000 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500[®]), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®]), 0,600 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon[®]25), 4,000 kg Primogel[®], 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]).

25

Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon[®]25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines so genannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat.

30

Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10,0 mm Durchmesser geprägt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtröcknungsmethode.

35

Magensaftresistenz

Es wird eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Pharmacoat HP[®]50) in einem Lösungsmittelgemisch von 2,50 l demineralisiertem Wasser, 13,00 l Aceton Ph.Helv.VII und 13,00 l Ethanol 94 Gewichtsprozent gelöst und die Lösung mit 0,240 kg Rizinusöl (Ph.Eur.II) versetzt. Die Lösung wird im Dragierkessel auf traditionelle Weise in Portionen auf die Tablettenkerne aufgeleert oder aufgesprüht bzw. in einem Wirbelschichtapparat entsprechender Konstruktion aufgetragen.

40

Nach entsprechender Trocknung wird anschließend der Filmüberzug angebracht. Dieser setzt sich zusammen aus einer Lösung von Eudragit E 12,5%[®] 4,800 kg, Talcum Ph. Eur. II 0,340 kg, Titan (VI)-oxyd Cronus RN 56[®] 0,520 kg, Farblack ZLT-2 blau (Siegle) 0,210 kg, und Polyethylenglycol 6000 Ph.Helv.VII 0,120 kg in einem Lösungsmittelgemisch von 8,200 kg 2-Propanol Ph.Helv.VII, 0,060 kg Glycerintriacetat (Triacetin[®]) und 0,200 kg Aqua demineralisata. Nach homogener Verteilung im Dragierkessel oder Wirbelschichtbett wird getrocknet und auf übliche Weise poliert.

45

Beispiel 2

50

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 86,5 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 110,0 mg Dimethylfumarat, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure

8,650 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz und 11,000 kg Dimethylfumarat werden mit einem Gemisch bestehend aus 15,000 kg Stärke, 6,000 kg Lactose Ph. Helv. VII, 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel[®]), 1,000 kg Polyvinylpyrrolidon (Kollidon[®]25) und 4,000 kg Prjmogel[®] intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert.

55

Das gesamte Pulvergemisch wird mit einer 2%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon[®] 25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,350 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]), 0,500 kg Mg-Stearat und 1,500 kg Talkum Ph. Helv. VII. Das homogene Gemisch wird anschließend in entsprechende Kapseln in Portionen von 500,0 mg abgefüllt, welche abschließend auf übliche Weise mit einem magensaftresistenten Überzug, bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulosestearat und Rizinusöl als Weichmacher versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von Hartgelatinekapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcellulosephthalat (HPMCP) erfolgen.

60

65

DE 197 21 099 A 1

Beispiel 3

Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 203,0 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz, 5,0 mg Monoethyl-fumarat-Mg-Salz und 2,0 mg Monoethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend insgesamt 150 mg Fumarsäure

- 5 20,300 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz sowie 0,500 kg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monoethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Diesem Wirkstoffgemisch wird ein homogenes Pulvergemisch folgender Zusammensetzung untergemischt: sprühgetrocknete Lactose 12,900 kg, kolloidale Kieselsäure 1,000 kg, mikrokristalline Cellulose (Avicel[®]) 2,000 kg, Magnesiumstearat (Ph. Heiv. VII) 1,000 kg und Talk (Ph.Helv.VII) 2,000 kg. Das gesamte Pulvergemisch wird nochmals mittels eines Siebs 200 homogenisiert und anschließend in Hartgelatinekapseln zu 400 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen. Das Überziehen mit einem magensaftresistentem Überzug erfolgt wie in Beispiel 2.
- 10

15 Beispiel 4

Herstellung von magensaftresistenten Mikrotabletten in Kapseln, enthaltend 87,0 mg Monoethylfumarat Ca-Salz, 120,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat Zn-Salz, entsprechend insgesamt 164 mg Fumarsäure ("Forte"-Tabletten)

- 20 8,700 kg Monoethylfumarat Ca-Salz, 12.000 kg Dimethylfumarat, 0,500 kg Monoethylfumarat Mg-Salz, 0,30 kg Monoethylfumarat Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und mittels eines Siebs 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug, etc.) homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 18,00 kg Stärkederivat (STA-PX 1500), 0,30 kg Cellulose mikrokristallin (Avicel PH 101), 0,75 kg PVP (Kollidon 120), 4,00 kg Primogel, 0,25 kg Kieselsäure kolloidal (Aerosil). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoffgemisch versetzt und mittels eines Siebs 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt, diese besteht aus 0,50 kg Mg-Stearat und 1,50 kg Talkum. Das Pulvergemisch wird anschließend auf üblicher Weise zu gewölbten Mikrotabletten von 10,0 mg Bruttomasse und 2,0 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettierungsmethode können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten verwendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und die Sprüh-trocknungsmethode.
- 25

Der magensaftresistente Überzug kann in einem klassischen Dragierkessel aufgeleert oder aufgesprührt sowie in einer Wirbelschichtapparatur erfolgen. Zum Erreichen der Magensaftresistenz wird portionsweise eine Lösung von 2,250 kg Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCCP, Pharmacoat HP 50), in einem Gemisch folgender Lösungsmittel aufgelöst: Aceton 13,00 l, Ethanol 94 Gewichtsprozent denaturiert mit 2% Keton 13,50 l und Aquademineralisata 2,50 l. Zu der fertigen Lösung wird als Weichmacher Rizinusöl 0,240 kg zugegeben und auf übliche Weise in Portionen auf die Tablettekerne aufgetragen.

Filmcoat: Nach beendeter Trocknung wird anschließend in der gleichen Apparatur eine Suspension folgender Zusammensetzung als Filmcoat aufgetragen: Talk 0,340 kg, Titan (VI)-oxyd Cronus RN 56 0,400 kg, Farblack L-Rotlack 86837 0,324 kg, Eudragit E 12,5% 4,800 kg und Polyethylenglycol 6000 pH 11 XI 0,120 kg in einem Lösungsgemisch folgender Zusammensetzung: 2-Propanol 8,170 kg, Aqua demineralisata 0,200 kg und Glycerintriacetat (Triacetyl) 0,600 kg.

Die magensaftresistenten Mikrotabletten werden anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 500,0 mg netto Gewicht ein gefüllt und verschlossen.

Beispiel 5

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 67,0 mg Monoethylfumarat-Ca-Salz, 30,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monoethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 75 mg Fumarsäure ("Mite"-Tabletten)

3,000 kg Dimethylfumarat, 6,700 kg Monoethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monoethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monoethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung, auf ähnliche Weise wie unter Beispiel 4 aufgeführt hergestellt, nämlich 30,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500[®]), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®]), 0,750 kg Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon[®]25), 4,000 kg Primogel, 0,250 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]). Hilfsstoffe und Wirkstoffgemisch werden intensiv gemischt und mittels eines Siebs 200 homogenisiert. Das Ganze wird mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon[®]25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet. Dem getrockneten Granulat wird eine Pulvermischung aus folgenden Hilfsstoffen als äußere Phase zugesezt 0,500 kg Mg-Stearat (Ph.Eur.) und 0,800 kg Talk (Ph. Eur. II).

Die homogene Granulatmischung wird zu gewölbten Tablettekernen von 500,0 mg Gewicht und 11,5 mm Durchmesser auf übliche Weise komprimiert. Neben den Bindemittelmethoden können ebenfalls andere Tablettierungsmethoden, gemäß den Beispielen 1 und 4, Verwendung finden. Das Überziehen der Tablettekerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

Vorzugsweise werden die erfundungsgemäßen Zubereitungen peroral in Form von Tabletten oder Kapseln verabreicht, wobei diese festen Einzeldosis-Arzneiformen vorzugsweise mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind, der

DE 197 21 099 A 1

sich nach der Magenpassage im Dünndarmsaft im Dünndarm innerhalb weniger Minuten löst und das aktive Prinzip aus der Arzneiform freisetzt. Zum systemischen Einstieg bzw. Ausstieg ist eine niedrige Dosierung (mite) erforderlich, für die therapeutische Dosierung nach der Einstiegsphase eine höhere Dosierung (forte).

Es wurde festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Mischpräparate nach peroraler Verabreichung eine erheblich verbesserte Wirkung gegen die verschiedensten klinischen Erscheinungsformen der Psoriasis, der psoriatischen Arthritis, der Neurodermitis sowie der Enteritis regionalis Crohn (Morbus Crohn) aufweisen.

Da in einer psoriatischen Epidermis die Aktivität der Phospholipase A₂ verändert ist, liegt eine mögliche Erklärung des Wirkungsmechanismus der erfindungsgemäßen Mischpräparate darin, daß dieses Enzym durch Calcium-Monoethylfumarat stimuliert wird, wobei Mg- und Zn-Kationen für den Hautstoffwechsel von Psoriasis-Patienten von großer Wichtigkeit sind.

Gegenstand der Erfindung sind neben oral verabrechbaren Präparaten in Form von Kapseln, Granulaten und Tabletten, Präparate für die kutane und transdermale Verabreichung in Form von Salben, Pflastern, Lotionen und Duschmitteln, Präparate für die parenterale Verabreichung in Form wäßriger Mikrodispersionen, O/W-Emulsionen oder öliger Lösungen, Präparate für die rektale Verabreichung als Suppositorien oder Mikroklistiere sowie Präparate für die medikamentöse Behandlung von Haaren, Finger- und Zehennägeln.

Beispiel 6

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 100,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 78 mg Fumarsäure

10.000 kg Monomethylfumarat-Calciumsalz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 21,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500[®]), 2,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®]), 0,600 kg Polyvinylpyrolidon (PVP, Kollidon[®]25), 4,000 kg Primogel, 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvidonpyrolidon (Kollidon[®]K30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talc, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat. Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode. Das Überziehen der Tablettenerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

Beispiel 7

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 50,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 50,0 mg Dimethylfumarat, 5,0 mg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monomethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 85 mg Fumarsäure

5,000 kg Dimethylfumarat, 5,000 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monomethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Es wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung, auf ähnliche Weise wie unter Beispiel 4 aufgeführt hergestellt, nämlich 19,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500[®]), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®]), 0,750 kg Polyvinylpyrolidon (PVP, Kollidon[®]120), 4,000 kg Primogel, 0,250 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]).

Hilfsstoffe und Wirkstoffgemisch werden intensiv gemischt und mittels eines Siebes 200 homogenisiert. Das Ganze wird mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvinylpyrolidon (PVP, Kollidon[®]25) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in getrocknetem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 0,500 kg Mg-Stearat (Ph. eur.) und 1,500 kg Talc (Ph. Eur. II).

Das ganze Granulat wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser gepreßt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprühtrocknungsmethode.

Das Überziehen der Tablettenerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

Beispiel 8

Herstellung von Filmtabletten mit magensaftresistentem Überzug enthaltend 50,0 mg Mono-n-propylfumarat-Ca-Salz, entsprechend 32,8 mg Fumarsäure

5,000 kg Monopropylfumarat-Calciumsalz werden zerkleinert, gemischt und mittels eines Siebes 800 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) homogenisiert. Anschließend wird ein Hilfsstoffgemisch folgender Zusammensetzung hergestellt: 25,000 kg Stärkederivat (STA-RX 1500[®]), 3,000 kg mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101[®]), 0,600 kg Polyvinylpyrolidon (PVP, Kollidon[®]25), 4,000 kg Primogel, 0,300 kg kolloidaler Kieselsäure (Aerosil[®]). Das gesamte Pulvergemisch wird mit dem Wirkstoff versetzt, gemischt, mittels eines

DE 197 21 099 A 1

Siebes 200 homogenisiert und mit einer 2%igen wäßrigen Lösung von Polyvidonpyrolidon (Kollidon® K30) auf übliche Weise zu einem Bindemittelgranulat verarbeitet und in trockenem Zustand mit der äußeren Phase gemischt. Diese besteht aus 2,000 kg eines sogenannten FST-Komplexes, enthaltend 80% Talk, 10% Kieselsäure und 10% Magnesiumstearat. Es wird anschließend auf übliche Weise zu gewölbten Tabletten von 400 mg Gewicht und 10 mm Durchmesser geprägt. Anstelle dieser klassischen Tablettiermethoden können auch andere Methoden zur Herstellung von Tabletten angewendet werden, wie Direkttablettierung sowie feste Dispersionen nach der Schmelzmethode und der Sprührocknungsmethode. Das Überzichen der Tablettenkerne mit einem magensaftresistenten Überzug sowie mit einem Filmcoat erfolgt sinngemäß wie unter den Beispielen 1 und 4 beschrieben.

10

Beispiel 9

Herstellung von magensaftresistenten Pellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 5,0 mg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Monomethylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 45 mg Fumarsäure

15 5,000 kg Monomethylfumarat-Ca-Salz, 0,500 kg Monomethylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Monomethylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 400 homogenisiert. Daneben wird 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K30) Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel belegt und mit einem Teil der Kollidon K-30 Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Aufstocken der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Aufstockung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Der Rest der PVP Lösung wird mit 0,720 kg Eudragit E 12,5% Lösung gemischt und ganz auf die Pellets gesprüht. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Anstelle dieser Methode können auch andere weitere Methoden zur Pelletherstellung angewendet werden, wie Wirbelschichtcoating, Extrusion/Spherozination Methode. Weiter können auch die Pellets mit den einzelnen Wirkstoffen hergestellt werden und nach Befilmung (siehe unten) in den entsprechenden Verhältnissen zugemischt werden.

20 Die Pellets werden mit Eudragit S 12,5% Lösung besprüht und mit Talk aufgetrocknet. Nach jedem Besprühungs-/Aufstockungszyklus wird die Freisetzung des Wirkstoffs gemessen und Eudragit S 12,5% Lösung/Talkum weiter zugegeben bis eine Freisetzung gemäß Spezifikation erhalten wird.

25 30 Die magensaftresistenten Pellets werden danach in Kapseln abgefüllt (146 mg Pellets/Kapsel).

Beispiel 10

35 Herstellung von magensaftresistenten Kapseln, enthaltend 50,0 mg Mono-isopropylfumarat-Ca-Salz, 50,0 mg Di-isopropylfumarat, 5,0 mg Mono-iso-propylfumarat-Mg-Salz und 3,0 mg Mono-iso-propylfumarat-Zn-Salz, entsprechend 67 mg Fumarsäure

40 45 5,000 kg Mono-iso-propylfumarat-Ca-Salz, 5,000 kg Di-iso-propylfumarat, 0,500 kg Mono-iso-propylfumarat-Mg-Salz und 0,300 kg Mono-iso-propylfumarat-Zn-Salz werden zerkleinert, intensiv gemischt und unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) mittels eines Siebes 800 homogenisiert. Diesem Wirkstoffgemisch wird ein homogenes Pulvergemisch folgender Zusammensetzung untergemischt: 32,200 kg sprühgetrocknete Lactose, 2,000 kg Cellulose, mikrokristallin (Avicel) und 1,000 kg kolloidale Kieselsäure (Aerosil), 1,000 kg Magnesiumstearat und 2,000 kg Talk. Das gesamte Pulvergemisch wird nochmals mittels eines Siebs 200 homogenisiert und anschließend in Hartgelatine-Steckkapseln zu 500 mg Nettogewicht eingefüllt und verschlossen.

50 Diese Kapseln können danach üblicherweise mit einem magensaftresistenten Überzug bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und Rizinusöl als Weichmacher, versehen werden. Die Abfüllung kann ebenfalls anstelle von Hartgelatinekapseln in entsprechende magensaftresistente Kapseln, bestehend aus einem Gemisch von Celluloseacetatphthalat (CAP) und Hydroxypropylethylcelluloseacetatphthalat (HPMCP) erfolgen.

50

Beispiel 11

Herstellung von Mikropellets in Kapseln enthaltend 50,0 mg Methylhydrogenfumarat, entsprechend insgesamt 44,6 mg Fumarsäure

55 60 65 5,000 kg Methylhydrogenfumarat werden zerkleinert und mittels eines Siebes 400 unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen (Atemmaske, Handschuhe, Schutzzanzug etc.) homogenisiert. Daneben wird 2 l einer 20% (m/V) Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K30) Lösung in Ethanol vorbereitet. 7,250 kg Nonpareilles Pellets werden in einem Dragierkessel belegt und mit einem Teil der Kollidon K-30 Lösung besprüht bis diese leicht feucht werden. Das Wirkstoffgemisch wird danach portionsweise zugegeben bis zum Aufstocken der Pellets. Diese Vorgehensweise der Befeuchtung/Aufstockung wird bis zur endgültigen Zugabe des Wirkstoffgemisches weitergeführt. Die Pellets werden letztlich bis zum vollständigen Austrocknen bewegt. Anstelle dieser Methode können auch andere weitere Methoden zur Pelletherstellung angewendet werden, wie Wirbelschichtcoating, Extrusion/Spherozination Methode. Weiter können auch die Pellets mit den einzelnen Wirkstoffen hergestellt werden und nach Befilmung in den entsprechenden Verhältnissen zugemischt werden.

Die Pellets werden danach in Kapseln abgefüllt (126,5 mg Pellets/Kapsel).
Im folgenden wird anhand der Inhibierung der Hämagglutininbildung im Tierversuch die Wirksamkeit der anmeldungsgemäßen Verwendung aufgezeigt und mit einem anerkannten Arzneimittel des Standes der Technik verglichen:

DE 197 21 099 A 1

Untersuchung des Einflusses einer Formulierung gemäß Beispiel 4 und Methylhydrogenfumarat-Ca-Salz nach p.o. Gabe auf die Haemagglutininbildung in Mäusen

Durch die Hemmung der Haemagglutininbildung in Mäusen können immunsuppressive Wirkungen von Substanzen nachgewiesen werden. Der Test beruht auf einer direkten Haemagglutination, bei der es durch spezifische gegen die Oberflächenantigene von Erythrozyten gerichtete Antikörper zu einer sichtbaren Verklumpung von Erythrozyten kommt.

Mäuse werden mit Schafserthrozyten immunisiert (Tag 0), dann erfolgt eine 5malige Applikation der zu testenden Substanz (Tag 0–4) und am 9. Tag nach der Immunisierung werden die Haemagglutininspiegel bestimmt. Eine Reduktion in der Haemagglutininbildung zeigt einen immunsuppressiven Effekt an.

Ziel dieser Untersuchungen war es, den Effekt von einer Formulierung gemäß Beispiel 4 und Methylhydrogenfumarat Ca-Salz – nach p.o. Gabe von je 150, 300 und 600 mg/kg – auf die Haemagglutininbildung in Mäusen zu testen.

In diesem Versuch konnte eine dosisabhängige suppressive Wirkung der Formulierung auf Basis der Mengenverhältnisse der Wirkstoffe gemäß Beispiel 4 auf die Haemagglutininbildung in Mäusen nachgewiesen werden. Der Effekt einer Gesamtdosis von 300 mg/kg dieser Formulierung (Applikation der Wirkstoffkombination in 0,8%iger Suspension in wäßrigem HPMC von gelartiger Konsistenz) gemäß lag noch im normalen Streubereich, dagegen konnte nach Gabe von 600 mg/kg der vorstehend bezeichneten Formulierung reproduzierbar eine Inhibition der Haemagglutininbildung um 29% nachgewiesen werden.

Auch für Methylhydrogenfumarat Ca-Salz konnte eine dosisabhängige suppressive Wirkung auf die Haemagglutininbildung in Mäusen nachgewiesen werden. Eine Dosis von 300 mg/kg Methylhydrogenfumarat Ca-Salz führte zu einer geringfügigen Reduktion der Haemagglutininbildung, während nach Gabe von 600 mg/kg Methylhydrogenfumarat Ca-Salz reproduzierbar eine Inhibition der Haemagglutininbildung um 38% nachgewiesen werden konnte.

Zum Vergleich wurde ein entsprechendes Experiment mit einem Dosisbereich von 150, 200 und 300 mg/kg Cyclosporin A durchgeführt (Wahl des Dosisbereichs nach Borel et al., 1976 (J. F. Borel et al., Biological Effects of Cyclosporin A: A New Antilymphocytic Agent, Biological and Medical Research Division Sandoz Ltd, CH-4002 Basie, Switzerland; Agents and Actions, 6/4, 468–475 (1976)). Für Cyclosporin konnte bei einer Dosis von 150 mg/kg eine Reduktion der Haemagglutininbildung um 37% nachgewiesen werden. Bei der höchsten Dosis von 300 mg Cyclosporin pro kg wurde eine Hemmung der Haemagglutininbildung von 59% erreicht.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß sowohl eine Formulierung gemäß Beispiel 4 als auch Methylhydrogenfumarat Ca-Salz einen deutlichen immunsuppressiven Effekt ausüben.

Der immunsuppressive Effekt von Cyclosporin ist unter anderem bedingt durch eine Hemmung der Bildung von Th-1-Zellen. Wie in-vitro-Versuche gezeigt haben, bewirken Fumarate eine Verschiebung des Zytokinmusters – vom Typ Th1 zum Typ Th2 Zytokinmuster.

Betrachtet man sowohl die Ergebnisse der In-vivo- als auch der in-Vitro-Versuche, so ergibt sich daraus ein sinnvoller und vor allem unerwartet besserter Einsatz von Fumaraten in der Transplantationsmedizin vor allem im Hinblick auf die Langzeiterhaltungstherapie.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 197 21 099 A 1

Untersuchung des Einflusses von einer Formulierung gemäß Beispiel und Methylhydrogenfumarat Ca-Salz nach p.o.
Gabe auf die Haemagglutininbildung in Mäusen

Reduktion der Bildung von Serumhaemagglutinin in Mäusen

5

| | mg/kg Körpergewicht p.o. | Verhältnis der Serumtiter Kontroll-/Verumgruppe | Suppressions- index | Hemmung der Haemagglutinin- bildung in % |
|----|---|--|------------------------|--|
| 10 | Wirkstoffkombination wie in Beispiel 4 | | | |
| 15 | 150 | 10,7/12,8 | 0,84 | 16 |
| 18 | 300 | 10,8/12,8 | 0,84 | 16 |
| 20 | 600 | 9,1/12,8 | 0,71 | 29 |
| 25 | Methylhydrogenfumarat Ca-Salz | | | |
| 28 | 150 | 11,1/12,8 | 0,87 | 13 |
| 30 | 300 | 10,2/12,8 | 0,80 | 20 |
| 32 | 600 | 7,9/12,8 | 0,62 | 38 |
| 35 | Cyclosporin A | | | |
| 38 | 150 | 8,0/12,8 | 0,63 | 37 |
| 40 | 200 | 7,1/12,8 | 0,55 | 45 |
| 42 | 300 | 5,3/12,8 | 0,41 | 59 |

p.o. = peroral

45

Haemagglutinine: Bezeichnung für Substanzen, die eine Haemagglutination herbeirufen, v.a. agglutinierende Antikörper, Phythaemagglutinine, i. R. von Virusinfektionen (z. B. bei Masern, Mumps Röteln, Influenza, Arbovirosen) gebildete H. und Oberflächenantigene bestimmter Virusarten.

50

Haemagglutination: durch Haemagglutinine verursachte sichtbare Verklumpung von Erythrozyten; als direkte (aktive) H. durch spez. gegen Oberflächenantigene der Erythrozyten gerichtete Antikörper oder als indirekte (passive) H. nach Beladung von Erythrozyten mit einem Antigen (z. B. Vi-Antigen bei der Typhus-Vi-Haemagglutination, Globulin im Antiglobulintest) durch spez. gegen das entsprechende Antigen gerichtete Antikörper. Die Stärke einer H. wird (z. B. bei serologischen Titration eines hämagglutinierenden Antiseraums) mit einem Zahlenwert (Verdünnungsstufe des getesteten Serums, bei der gerade noch eine H. ablesbar ist) angegeben.

55

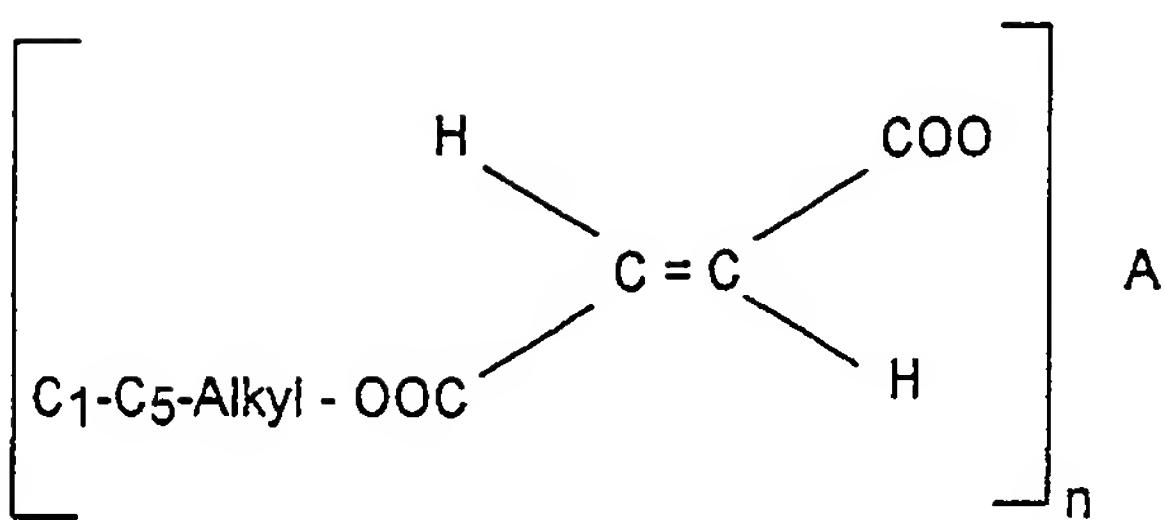
Die Arzneitherapie im Zusammenhang mit den erfundungsgemäßen Indikationen ist im Vergleich zur Behandlung mit Stoffen des Standes der Technik, beispielsweise Cyclosporin, das zu massiven Nierenstörungen oder Erkrankungen des lymphoproliferativen Systems führen kann, wogegen Fumarsäurederivate zu lediglich vorübergehenden Störungen und nur selten zu ernstlicheren Nebenwirkungen führen, siehe DMW, 121, (1996), S. 1605–1607. Dieser unerwartete Effekt der erfundungsgemäßen Verwendung ist insbesondere in Anbetracht der stets notwendigen Langzeittherapie und -prophylaxe der Graft-versus-Host-Reaktionen oder Multiplen Sklerose von höchstem Interesse. Bei der Kombination von Cyclosporin mit den Fumarsäurederivaten lassen sich die toxischen Nebenwirkungen der erstgenannten Verbindungen in unerwarteter Weise erheblich reduzieren. Die erfundungsgemäße Verwendung ist darüber hinaus auch bei der Substitution der bekannteren mit starken Nebenwirkungen verbundenen Kortikoidtherapie von größter Bedeutung.

65

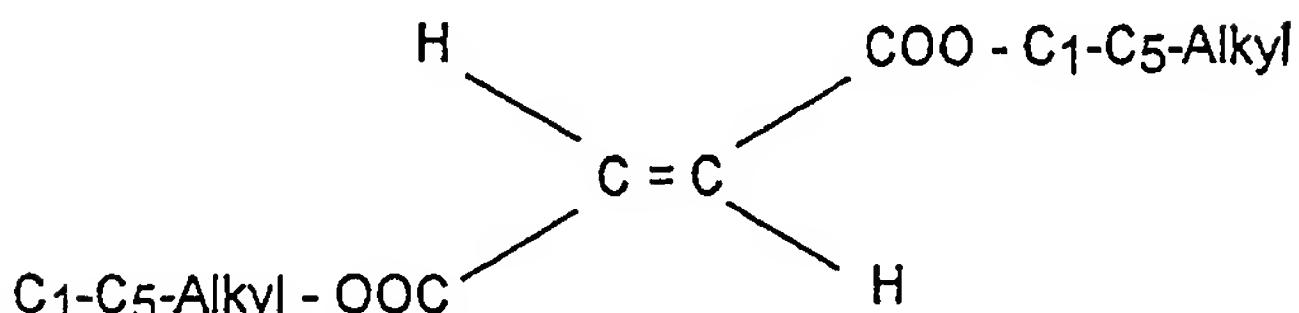
Patentansprüche

1. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen aus der Gruppe der Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Zink- und Eisensalze von Fumarsäuremonoalkylestern der allgemeinen Formel

DE 197 21 099 A 1



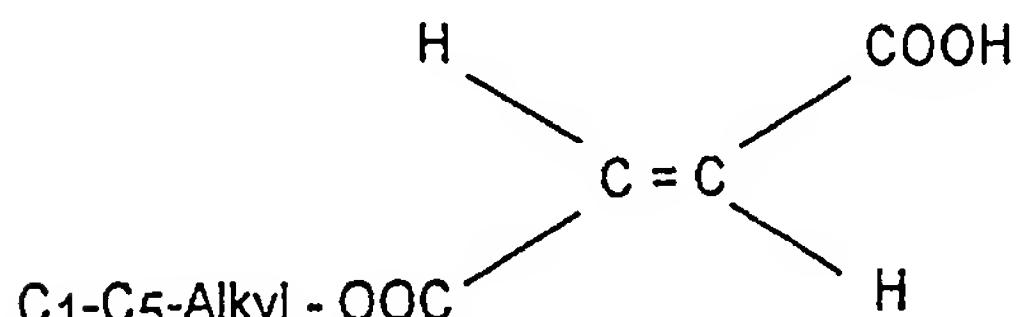
gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



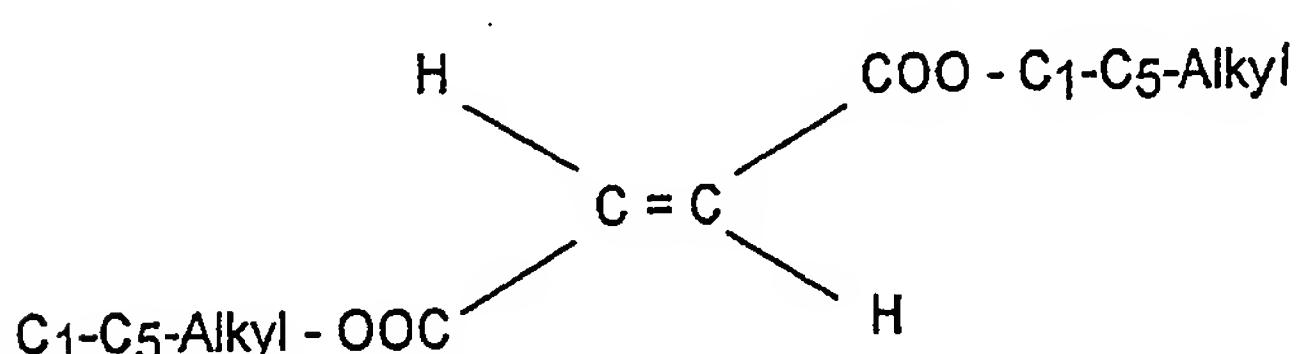
wobei A ein zweiwertiges Kation der Reihe Ca, Mg, Zn oder Fe bzw. ein einwertiges Kation aus der Reihe Kalium oder Natrium und n die Zahl 1 oder 2 je nach Art des Kations bedeuten,

oder

einer oder mehrerer Verbindungen der Reihe der Alkylhydrogenfumarate der allgemeinen Formel



gegebenenfalls im Gemisch mit Dialkylfumarat der Formel



und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen zur Behandlung der Polyarthritis, Multiplen Sklerose oder von Graft-versus-Host-Reaktionen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonoethylesters handelt.

3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremono-methylesters handelt.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calcium- und Zinksalz des Fumarsäuremonoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.

6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Gemisch des Calcium-, Magnesium- und Zinksalzes des Fumarsäuremonoethylesters im Gemisch mit Dimethylfumarat handelt.

7. Verwendung nach Anspruch 1 zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um das Calciumsalz des Fumarsäuremonoalkylesters in einer Menge von 10 mg bis 300 mg handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 10 bis 300 mg beträgt.

8. Verwendung nach Anspruch 1 zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 290 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters und 290 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.

9. Verwendung nach Anspruch 1 zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters, 1 bis 50 Gewichtsteile Dimethylfumarat und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonoalkylesters handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 20 bis 300 mg beträgt.

10. Verwendung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur oralen Verabreichung in Form von Tabletten oder Kapseln, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um 10 bis 250 Gewichtsteile des Calciumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters, 250 bis 10 Gewichtsteile Dimethylfumarat, 1 bis 50 Gewichtsteile des

DE 197 21 099 A 1

Magnesiumsalzes des Fumarsäuremonoalkylesters und 1 bis 50 Gewichtsteile des Zinksalzes des Fumarsäuremonoalkylesters handelt, wobei das Gesamtgewicht der Wirkstoffe 30 bis 300 mg beträgt.

5 11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß Fumarsäurederivate gemäß der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung zur Behandlung des juvenilen Diabetes, der Hashimoto-Thyreoiditis, der Grave's disease (Graves Krankheit oder Basedow Krankheit), des systemischen Lupus erythematoses (SLE), des Sjögren Syndroms (Sjogren's Syndrome), der pemiziösen Anämie und der chronischen aktiven (=lupoiden) Hepatitis eingesetzt werden.

10 12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß eine sequenzielle bzw. alternierende Applikation von Cyclosporin mit der Applikation von Fumarsäureesterverbindungen gemäß den im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen erfolgt.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe bzw. der mittlere Durchmesser von Pellets oder Mikrotabletten im Bereich von 300 bis 2000 µm, insbesondere im Bereich von 500 µm bis 1500 µm oder 1000 µm liegt.

14. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel jeweils in Form von Tabletten, Weich- oder Hartgelatinekapseln, Granulaten, Mikrotabletten, topisch parenteral und rektal verabreichbaren Zubereitungen eingesetzt werden.

15. Verwendung nach den Ansprüchen 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosiseinheiten der Arzneimittel mit einem magensaftresistenten Überzug versehen sind.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2008 Thomson Reuters. All rts. reserv.

0009681149

WPI ACC NO: 1999-025329/

XRAM Acc No: C1999-007952

Use of fumaric acid derivatives, optionally in combination with a dialkyl fumarate - in treatment of, e.g., polyarthritis, multiple sclerosis or graft-versus-host reactions

Patent Assignee: FUMAPHARM AG (FUMA-N)

Inventor: JOSHI K R; JOSHI R K; STREBEL H; STREBEL H P

27 patents, 82 countries

Patent Family

| Patent | | Application | | | | |
|---------------|------|-------------|---------------|------|----------|------------|
| Number | Kind | Date | Number | Kind | Date | Update |
| DE 19721099 | A1 | 19981126 | DE 19721099 | A | 19970520 | 199903 B |
| WO 1998052549 | A2 | 19981126 | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | 199903 E |
| AU 199872136 | A | 19981211 | AU 199872136 | A | 19980401 | 199917 E |
| CZ 199901080 | A3 | 19990811 | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | 199937 E |
| | | | CZ 19991080 | A | 19980401 | |
| DE 19721099 | C2 | 19991202 | DE 19721099 | A | 19970520 | 200001 E |
| NO 199901342 | A | 19991116 | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | 200005 E |
| | | | NO 19991342 | A | 19990319 | |
| EP 980242 | A2 | 20000223 | EP 1998919202 | A | 19980401 | 200015 E |
| | | | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | |
| BR 199809655 | A | 20000711 | BR 19989655 | A | 19980401 | 200041 E |
| | | | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | |
| CN 1257426 | A | 20000621 | CN 1998805308 | A | 19980401 | 200049 E |
| JP 2000513023 | W | 20001003 | JP 1998549843 | A | 19980401 | 200052 E |
| | | | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | |
| HU 200001684 | A2 | 20000928 | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | 200062 E |
| | | | HU 20001684 | A | 19980401 | |
| SK 199900415 | A3 | 20001211 | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | 200103 E |
| | | | SK 1999415 | A | 19980401 | |
| AU 730441 | B | 20010308 | AU 199872136 | A | 19980401 | 200119 E |
| MX 199910703 | A1 | 20000401 | MX 199910703 | A | 19991119 | 200124 E |
| NZ 501755 | A | 20010727 | NZ 501755 | A | 19980401 | 200151 E |
| | | | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | |
| CA 2248955 | C | 20010814 | CA 2248955 | A | 19980401 | 200154 E |
| | | | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | |
| US 6436992 | B1 | 20020820 | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | 200257 E |
| | | | US 1999194862 | A | 19990708 | |
| EP 980242 | B1 | 20030205 | EP 1998919202 | A | 19980401 | 200318 E |
| | | | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | |
| DE 59807122 | G | 20030313 | DE 59807122 | A | 19980401 | 200320 E |
| | | | EP 1998919202 | A | 19980401 | |
| | | | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | |
| RU 2197963 | C2 | 20030210 | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | 200324 E |
| | | | RU 1999127306 | A | 19980401 | |
| ES 2190588 | T3 | 20030801 | EP 1998919202 | A | 19980401 | 200367 E |
| MX 217621 | B | 20031117 | WO 1998EP1894 | A | 19980401 | 200468 NCE |
| | | | MX 199910703 | A | 19991119 | |
| IL 132819 | A | 20041215 | IL 132819 | A | 19980401 | 200504 E |
| CN 1153569 | C | 20040616 | CN 1998805308 | A | 19980401 | 200612 E |
| IN 199800893 | I2 | 20050318 | IN 1998KO893 | A | 19980518 | 200616 E |
| JP 3881038 | B2 | 20070214 | JP 1998549843 | A | 19980401 | 200714 E |

| | | | | |
|-----------|----|----------|---------------|------------|
| SK 285897 | B6 | 20071004 | WO 1998EP1894 | A 19980401 |
| | | | WO 1998EP1894 | A 19980401 |
| | | | SK 1999415 | A 19980401 |

Priority Applications (no., kind, date): DE 19721099 A 19970520; WO 1998EP1894 A 19980401; MX 199910703 A 19991119

Patent Details

| Number | Kind | Lan | Pg | Dwg | Filing Notes |
|---|------|-----|----|-----|--|
| DE 19721099 | A1 | DE | 12 | 0 | |
| WO 1998052549 | A2 | DE | | | |
| National Designated States,Original: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW | | | | | |
| Regional Designated States,Original: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW | | | | | |
| AU 199872136 | A | EN | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| CZ 199901080 | A3 | CS | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| NO 199901342 | A | NO | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| EP 980242 | A2 | DE | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| Regional Designated States,Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT RO SE SI | | | | | |
| BR 199809655 | A | PT | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| JP 2000513023 | W | JA | 34 | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| HU 200001684 | A2 | HU | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| SK 199900415 | A3 | SK | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| AU 730441 | B | EN | | | Previously issued patent AU 9872136 |
| NZ 501755 | A | EN | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| CA 2248955 | C | EN | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| US 6436992 | B1 | EN | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| EP 980242 | B1 | DE | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| Regional Designated States,Original: AL AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LT LU LV MC NL PT RO SE SI | | | | | |
| DE 59807122 | G | DE | | | Application EP 1998919202 |
| | | | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent EP 980242 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| RU 2197963 | C2 | RU | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| ES 2190588 | T3 | ES | | | Application EP 1998919202 |
| | | | | | Based on OPI patent EP 980242 |
| MX 217621 | B | ES | | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| IL 132819 | A | EN | | | Based on OPI patent WO 1998052549 |
| IN 199800893 | I2 | EN | | | |
| JP 3881038 | B2 | JA | 15 | | PCT Application WO 1998EP1894 |
| | | | | | Previously issued patent JP 2000513023 |

SK 285897

B6 SK

Based on OPI patent WO 1998052549
PCT Application WO 1998EP1894
Previously issued patent SK 9900415

Based on OPI patent WO 1998052549

Alerting Abstract DE A1

Use of the following combinations (i) or (ii) in treatment of polyarthritis, multiple sclerosis or graft-versus-host reactions, is new.

Combination (i) comprises one or more fumaric acid compounds of formula (Ia), optionally in combination with a dialkyl fumarate of formula (II) and optionally in combination with conventional pharmaceutical carriers or auxiliaries; combination (ii) comprises one or more fumaric acid compounds of formula (Ib), optionally in combination with a dialkyl fumarate of formula (II) and optionally in combination with conventional pharmaceutical carriers or auxiliaries.

T = 1-5C alkyl; A = Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Fe²⁺, K⁺ or Na⁺; n = 1 or 2, depending on the cation.

USE - The active agents described above (or the combinations including them) may be used in treatment of polyarthritis, multiple sclerosis or graft-versus-host reactions. They may also be used in treatment of juvenile diabetes, Hashimoto's disease, Grave's disease, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, pernicious anaemia or chronic active hepatitis.

ADVANTAGE - The active agents described above cause fewer side effects than administration of fumaric acid, dihydroxyfumaric acid, fumaramide or fumaronitrile.

Original Publication Data by Authority

Original Abstracts:

The invention relates to the use of given fumaric acid monoalkyl esters as salts or free acids either alone or combined with a dyakyl fumarate in the production of pharmaceutical preparations for the treatment of polyarthritis or multiple sclerosis, in addition to graft-versus-host reaction.

Disclosed is a method of treating auto-immune diseases by the administration of certain fumaric acid monoalkyl esters as salts or free acids thereof either alone or in combination with a dialkyl fumarate. Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Fumarsaeuremonoalkylester als Salze oder freie Saeure allein oder in Kombination mit einem Dialkylfumarat zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen zur Behandlung der Polyarthritis oder Multiplen Sklerose sowie von Graft-versus-Host-Reaktionen.

The invention relates to the use of given fumaric acid monoalkyl esters as salts or free acids either alone or combined with a dyakyl fumarate in the production of pharmaceutical preparations for the treatment of polyarthritis or multiple sclerosis, in addition to graft-versus-host reaction. Basic Derwent Week: *199903*